

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut Erlangen
[Direktor: Prof. Dr. E. Kirch].)

Tödliche Meningitis aspergillina beim Menschen.

Von
Dr. K. Linek,
1. Assistent.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 24. April 1939.)

Im Jahre 1856 wies *Rudolf Virchow* auf die pathogene Wirkung der Schimmelpilze im tierischen und menschlichen Organismus hin, und in der Folgezeit waren die Schimmelpilze und die durch sie hervorgerufenen Organ- und Allgemeinerkrankungen vielfach Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. *L. Lichtheim* und seine Schüler waren es, die sich besonders mit dieser Frage beschäftigt haben, und deren Arbeiten auf diesem Gebiet wegweisend geworden sind.

Ausgehend von der Erkenntnis, daß der Schimmelpilz in zahlreichen Organen wie in den Lungen, in den Nasennebenhöhlen, im äußeren Gehörgang und an der Hornhaut mehr oder weniger schwere Krankheitserscheinungen erzeugen kann, suchte man auch im Tierexperiment die Lebensbedingungen der Schimmelpilze einerseits und die Voraussetzungen für ihre pathogene Wirkung im tierischen sowie im menschlichen Organismus andererseits zu ergründen.

P. Grawitz konnte schon 1880 durch Züchtungsversuche auf alkaliisierten Nährböden ausgesprochen maligne und tierpathogene Schimmelpilzfamilien erzeugen und in zahlreichen Tierversuchen ihre weitere Entwicklung studieren. Er fand, daß schon nach 24 Stunden makroskopisch sichtbare Pilzkolonien in den verschiedenen Organen nachzuweisen waren, wenn er seine pathogenen Pilzsporen in die Blutbahn einspritzte. Dabei ergab sich bei Injektionen von der Vena jugularis aus eine Infektion besonders der Nieren und der Leber, ferner des Darms, der Lungen und der Muskulatur, während von der Arteria carotis aus vorzugsweise das Gehirn und die Retina ergriffen wurden.

Es war also schon seit langem kein Zweifel mehr darüber, daß unter gewissen Umständen der Schimmelpilz für den tierischen Organismus pathogen werden kann. So konnte *Podack* 1895 in seiner Arbeit an Hand einer sehr reichhaltigen Literatur nachweisen, daß Aspergilluserkrankungen auch beim Menschen durchaus keine Seltenheit sind und bereits außer an den vorgenannten Stellen auch wiederholt als Krankheitserreger im Darmbereich, in Hautgeschwüren, in der Vagina, in Nieren und im Urin sichergestellt werden konnten.

Wenn ich dennoch eine *eigene Beobachtung* der Veröffentlichung für wert erachte, so deshalb, weil sie eine *wesentliche Ergänzung unseres Wissens hinsichtlich der Ausbreitungs- und Wachstumsmöglichkeit pathogener Schimmelpilze beim Menschen* bedeutet.

Ein 19jähriger kräftiger Arbeitsdienstmann, der früher nie krank war und auch bei wiederholten Gesundheitskontrollen keine krankhaften Befunde ergab, zeigte ganz plötzlich aus voller Gesundheit heraus uncharakteristische Krankheitserscheinungen, Kopfschmerzen, Stechen über der Brust und Fieber bis 39,5°. Eine Diagnose konnte zunächst nicht gestellt werden. Erst bei seiner Einlieferung in das Krankenhaus Amberg am 5. Tage konnten die *typischen Symptome einer Meningitis* in Gestalt eines positiven Kernig, sowie Kahnbauch, Nackensteifigkeit und Benommenheit sichergestellt werden. Die Temperatur betrug 41,0°. Die Lumbalpunktion ergab einen eitrigen Liquor. Eine ausgeführte bakteriologische Untersuchung dieses Liquors verlief völlig negativ. Am 5. Tage nach Krankheitsbeginn starb der Patient, und da der Verdacht auf eine Meningitis (tuberculosa? epidemica?) vorlag, wurde an Ort und Stelle durch den behandelnden Arzt Dr. Himmelstöß (Amberg) eine Leichenöffnung vorgenommen.

Bei der *Sektion* der Lungen fand sich im Mittelgeschoß der linken Lunge ein etwa pflaumengroßer Hohlraum, der zunächst einmal als Abscess angesprochen wurde. Ferner wurden in den weichen Häuten an der Hirnbasis eigenartige knötenförmige Einlagerungen gesehen, die den entfernten Verdacht auf eine Tuberkulose aufkommen ließen. Eine epidemische Meningitis konnte abgelehnt werden. Für alle Fälle wurden aber beide Lungen, das uneröffnete Gehirn und Stücke von Milz und Leber an das Pathologische Institut Erlangen zur weiteren Untersuchung und Klärung der Erkrankung eingesandt.

Das Material wurde von mir unter Einlauf-Nr. 3909/38 des Erlanger Pathologischen Institutes bearbeitet. Die Untersuchungen waren leider durch unsachgemäße Fixierung stark erschwert. Es konnte aber die *pflaumengroße Höhle in der linken Lunge*, und zwar im Mittelgeschoß, bestätigt werden. Der Inhalt war augenscheinlich ausgeflossen. Die Wandung zeigte eine eigenartige rostbraune bis gelbbraune, schmierige Beschaffenheit in einer Dicke von etwa 2 mm. Das umgebende Lungen-gewebe war bindegewebig und narbig induriert, und die Bronchialäste waren in diesem Bereich diffus erweitert, mit zähem Schleim angefüllt, ihre Schleimhaut gerötet. Sonst war das Gewebe beider Lungen sehr blutreich aber frei von Herden; die Hiluslymphknoten waren schwarz verfärbt sonst unverändert, die Lungenschlagadern zartwandig. Über dem linken Lungenunterlappen konnten im Kavernenbereich die Reste einzelner durchtrennter Verwachsungsstränge sichergestellt werden.

Das Gehirn war im Bereich der Hirnhäute und der oberflächlichen Rindenschichten gut fixiert. Die große Masse der Hirnsubstanz aber zeigte schon starke faulige Veränderungen, so daß in ihr Einzelheiten nicht mehr erkennbar waren. Die weichen Häute der Großhirnkonvexität erschienen zart und durchsichtig. *In den weichen Häuten der Hirnbasis* aber waren *zahlreiche stecknadelkopf- bis linsengroße, gelbweiße, runde Knötzchen eingelagert*, die für Tuberkel viel zu groß waren, insbesondere kam eine Miliartuberkulose der Meningen kaum in Frage. Die Gebilde

fanden sich besonders zahlreich auf der Brücke und setzten sich nach den Fossae Sylvii hin fort. Ihre Zahl betrug etwa 25—30. Die weichen Hirnhäute machten sonst einen zarten, unveränderten Eindruck, die Hirnbasischlagadern waren frei von atherosklerotischen Veränderungen. Frische Blutungen konnten nicht nachgewiesen werden.

Die mikroskopische Untersuchung des Kaverneninhaltes an Hand von Ausstrichpräparaten ergab reichliche gramnegative, plumpe Stäbchen, offenbar Colibakterien. Daneben ließen sich noch grampositive Kokken einzeln und in Diploform erkennen. Pilzfäden waren nicht sicherzustellen. Die im Detritus vorliegenden Zellen waren groß, protoplasmareich und von wabiger Struktur.

An Gefrierschnitten und nach Paraffineinbettung konnten die hindergewebig-indurierenden Prozesse im linken Mittelgeschoß der Lunge bestätigt werden. Sie hatten sich ausgesprochen interstitiell ausgebildet. Die stark geblähten und zumeist emphysematösen Lungenalveolen in der Umgebung flossen zum Teil zu großen ödemgefüllten Hohlräumen zusammen. Die Kavernenwandung selbst stellte ein zell- und gefäßreiches Granulationsgewebe dar, das von dicht gelagerten fettspeichernden Pseudoxanthomzellen durchsetzt war. Sie beherrschten das Bild völlig. Im polarisierten Licht waren reichlich doppeltbrechende Lipoide eingelagert, zumeist aber handelte es sich um einfach brechende Substanzen, die in der Hämatoxylin-Sudanfärbung als große Tropfen intracellulär gelagert waren. In der Gram-Färbung und in Methylenblaufärbungen konnten nur plumpe Stäbchen und Kokken sichergestellt werden, doch waren Pilzfäden nirgends aufzufinden. Sehr deutlich war in der Umgebung der Höhle noch die Erweiterung von Bronchiolen und kleinen Bronchialästen erkennbar.

Die kleinen knötehenförmigen Gebilde in den weichen Hirnhäuten, die zum Teil einzeln gefriergeschnitten und gefärbt, zum Teil mitsamt den weichen Hirnhäuten und dem benachbarten Hirngewebe eingebettet und gefärbt wurden, erwiesen sich in der Tat nicht als Tuberkele, sie bestanden vielmehr aus einem *dichten und verfilzten Pilzmycel* (Abb. 1). Sie lagen teils einzeln, teils zu mehreren zusammengebacken in der Spinnwebenhaut auf der Pia. Die benachbarten kleinen Gefäße waren verdrängt. Daneben aber bestand eine recht dichtzellige leukocytäre Exsudation in den Subarachnoidealraum im Sinne einer frischen eitrigen, diffusen Meningitis. Eitererregende Spaltpilze konnten auch nach langem Suchen und bei Gram-Färbung und Methylenblaufärbungen nicht aufgefunden werden.

Das Mycel selbst war aus einem dichten Gewirr von verschlungenen Pilzfäden aufgebaut, die ausgesprochen radiär sich vom Zentrum nach der Peripherie hin verästelten. Bei der Methylenblaufärbung fiel dabei eine mittlere, besonders stark färbbare Zone auf (Abb. 2), während das Zentrum und die Peripherie wieder heller färbbar wurden. Der strahlenförmige Bau wird in dieser Abbildung besonders deutlich.

Die Pilzfäden zeigten bei stärkerer Vergrößerung eine deutliche, aber unregelmäßige Septierung und meist eine ausgesprochen doppelte Konturierung ihrer Wandung. Die einzelnen Glieder waren sehr verschieden lang. Mit der Länge pflegte die Dicke abzunehmen. Im Bereich der Septierung konnten fast stets kleine ringförmige Einschnürungen auf-



Abb. 1. Entwicklung mehrerer kugeliger Schimmelpilzmycelien in den weichen Hirnhäuten mit frischer eitriger exsudativer Leptomeningitis. (Lupevergrößerung.)

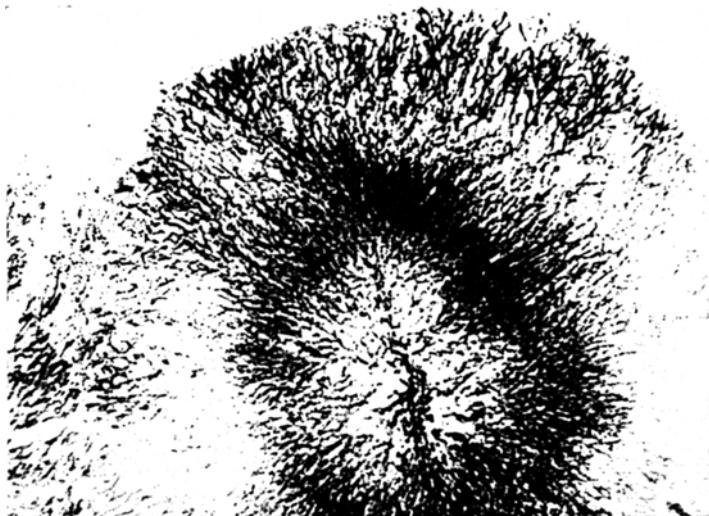


Abb. 2. Mycel von Aspergillus. Man erkennt die radiäre Anordnung der Pilzfäden, die sich vom Zentrum nach der Peripherie hin verästeln.

gefunden werden. Die Begrenzung der Fäden war daher teils geradlinig, teils deutlich wellenförmig (Abb. 3). Einzelne endständige Zellen waren kugelig aufgetrieben und abgerundet. Das Protoplasma war meist

homogen und durchscheinend. In der *Gram*-Färbung verhielten sich einzelne Fäden zum Teil positiv, besonders im Zentrum des Mycels. Das Fuchsin färbte die Fäden etwas ungleichmäßig, so daß es zu achsenzyllinderähnlichen Einlagerungen in den Zellfäden kam (Abb. 4). Gerade diese in den Fäden verlaufenden axialen Einlagerungen waren stellenweise grampositiv.



Abb. 3. Dasselbe Pilzmycel bei starker Vergrößerung. Man erkennt die unregelmäßige Septierung der Fäden mit ringförmigen Einschnürungen und endständigen kugelig aufgetriebenen Zellen.

Exsudat und den Pilzmassen eingelagert waren, so konnten doch ver einzelte Gefäßwandnekrosen sichergestellt werden. An mehreren mittleren Venenästen, die in unmittelbarer Nachbarschaft von Pilzmycelien lagen, wucherten die Pilze bis in die Wandung ein, die hier bereits nekrotisch geworden war. Die Nekrose durchsetzte die ganze Dicke der Wandung und im Lumen der Gefäße fanden sich hin und wieder frische Thrombenbildungen. Pilze waren im Gefäß selbst nicht nachweisbar. Die Gefäßwandnekrosen waren frei von leukocytären Exsudatzellen.

Fruchtfäden und Sporen konnten nicht aufgefunden werden.

Die noch mituntersuchten Milz- und Leberstücke zeigten nur postmortale Fäulnisveränderungen und eine starke Blutstauung. Pilzeinlagerungen waren nicht zu erkennen.

In allen Pilzmycelien waren reichliche lebende und gut erhaltene polymorphe kernige Leukocyten eingelagert, sie nahmen nach der Peripherie hin deutlich an Zahl zu, während sie im Zentrum der Wurzellager nur vereinzelt nachgewiesen werden konnten. Diese Exsudatzellen waren an einzelnen Mycelien besonders reichlich, so daß sie hier das Bild beherrschten. Es fanden sich laufende Übergänge zu dem diffusen eitrigen Exsudat in den Meningen. Ein Leukocytenzerfall war nicht nachzuweisen. Es fehlte auch ein Granulationsgewebe und die Bildung von Riesenzellen.

Wenn auch die meisten Piagefäße völlig reaktionslos zwischen dem

Bei einem 19 Jahre alten kräftigen Manne, der aus voller Gesundheit erkrankte, führte also eine eitrige Hirnhautentzündung innerhalb von 5 Tagen zum Tode. Bei dieser akuten Hirnhautentzündung konnte ein Pilz in Gestalt zahlreicher stecknadelkopf- bis linsengroßer Mycelknötchen an der Hirnbasis in den weichen Hirnhäuten sichergestellt werden. Es liegt somit nahe, diesen Pilz als Erreger der zum Tode führenden Hirnhautentzündung anzusehen.

Wenn auch das ganze zur Untersuchung eingesandte Material durch Fäulnis stark verändert war, so ist doch eine postmortale wesentliche Vermehrung des Pilzes auszuschließen, da diese Pilzknötchen schon gleich nach dem Todeseintritt bei der Sektion einwandfrei gesehen wurden und somit durch die Fixierung der äußeren Hirnschichten in diesem Zustand konserviert wurden. Für das intravitale Wachstum der Pilzknötchen spricht auch die Reaktion des Organismus in Form der eitrigen Exsudation in die weichen Häute und die nekrotisierende Wirkung einzelner Pilzmyzelien auf die Wandung mehrerer Piaggefäß.

Da die Sektion auswärts durchgeführt wurde und verständlicherweise an eine Schimmelpilzinfektion gar nicht gedacht wurde, hatte auch niemand die Notwendigkeit einer bakteriologischen Untersuchung, insbesondere durch Züchtung, berücksichtigen können. Als das Material in meine Hände kam, war es daher bereits in Formalin fixiert und für eine bakteriologische Untersuchung nicht mehr zu verwenden. Es wurden zwar noch weitere Untersuchungen an dem seinerzeit an die bakteriologische Untersuchungsanstalt eingesandten Liquor veranlaßt, doch wurde hieran ein positives Ergebnis nicht mehr erreicht. Vielleicht waren auch im Liquor von vornherein überhaupt keine Pilze vorhanden. Es konnte



Abb. 4. Die Pilzfäden bei Gram-Färbung. Die achsenzylinderähnlichen Bildungen im Zentrum der Fäden sind besonders deutlich erkennbar, ebenso die doppelte Konturierung und die Verzweigungen.
(Ölimmersion, 2000 : vergr.).

aber durch diese besonders sorgfältigen und über längere Zeit hin ausgedehnten Liquoruntersuchungen auch die *Beteiligung anderer Erreger*, insbesondere von Spaltpilzen, mit hinreichender Sicherheit *ausgeschlossen* werden, da alle Kulturen stets steril blieben.

Wenn somit auch die exakte naturwissenschaftliche Klassifizierung des Pilzes nicht mehr möglich war, kann man doch auf Grund der ausgedehnten morphologischen Feststellungen am mikroskopisch und histologisch untersuchten Material unter Berücksichtigung der in der Literatur sehr ausführlich geschilderten und beschriebenen Pilzarten gewisse Schlüsse im Hinblick auf den in diesem Falle vorliegenden Pilzerreger ziehen.

Der beschriebene und durch Photographien belegte Pilz stimmt vollständig mit den Beschreibungen überein, die *R. Virchow* unter Zugrundelegung von Zeichnungen schon 1856 vom *Aspergillus* machte. Auch die Photographien, die *J. Wätjen* im Handbuch von *Henke-Lubarsch* bei der Besprechung der durch Schimmel- und Sproßpilze bedingten Lungenerkrankungen bringt, stimmen sehr gut mit diesen Beobachtungen überein. *Mit hinreichender Wahrscheinlichkeit handelte es sich somit im vorliegenden Falle um einen Aspergillus.*

Abweichend von allen bisherigen Beobachtungen ist aber die Lokalisation des Pilzes in den weichen Hirnhäuten. Zwar haben schon *Oppe* (1897), *Wätjen* (1928) und *Just* (1931) Mykosen der vorderen bzw. mittleren Schädelbasis beschrieben, und *Wätjen* betonte in seiner Arbeit auch ausdrücklich die „Organständigkeit“ der durch *Aspergillus* hervorgerufenen Mykose in den weichen Hirnhäuten. Diese Beobachtungen sind aber durchaus nicht mit meinem Fall vergleichbar.

Alle drei Autoren schildern ein grundsätzlich übereinstimmendes Krankheitsbild. Sie fanden mehr oder weniger stark ausgedehnte geschwulstförmige Veränderungen mit Gewebsneubildung und sequestrierenden Prozessen des Knochens an der Schädelbasis im Bereich der Nasennebenhöhlen. Als Ausgangspunkt wurde das Keilbein (*Oppe*), das Siebbein (*Wätjen*) und die Stirnhöhle (*Just*) mutmaßlich angenommen bzw. differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen. Demnach lag also eigentlich keine primäre Schimmelpilzerkrankung an den weichen Hirnhäuten vor. Vielmehr handelte es sich um eine Mykose im Bereich des pneumatischen Systems der Nasennebenhöhlen mit Bildung einer chronischen, granulierenden und sequestrierenden Entzündung. Erst der erfolgte endokranielle Durchbruch führte dann zu einer sekundären Mitbeteiligung der Hirnhäute und des Gehirns.

Ein ganz anderes klinisches und pathologisch-anatomisches Bild bietet dagegen mein Fall. Hier bestand keine auffallende Veränderung an der knöchernen Schädelbasis, es war nicht zu einer entzündlichen Gewebsneubildung im Sinne eines Granulationsgewebes gekommen. Vielmehr waren zahlreiche stecknadelkopf- bis linsengroße Pilzmycelknötchen

in den weichen Hirnhäuten eingelagert, und diese hatten zu einer ganz akut in wenigen Tagen tödlich verlaufenden Meningitis exsudativa purulenta geführt. Man kann somit *erstmalig in der Literatur* mit vollem Recht von einer sog. „*Organständigkeit*“ des Schimmelpilzes in den weichen Hirnhäuten sprechen, und das verleiht meiner Beobachtung einen ganz besonderen Wert.

Berücksichtigt man die Literatur, so treffen wir in allen Veröffentlichungen auf eine Streitfrage im Hinblick auf die durch den Schimmelpilz im Organismus ausgelöste erste örtliche Reaktion des Gewebes. Während ein Teil der Untersucher eine primäre Gewebsschädigung durch den Pilz in Gestalt einer Gewebsnekrose annehmen zu müssen glaubt (*Baumgarten, Wätjen*), vertreten andere wieder die Ansicht, daß die erste Antwort auf das Vorhandensein und Wachsen der Pilze eine leukocytäre Exsudation sei (*Ribbert, Paltau*). *Paltau* fand um seine Pilze — es handelte sich um Mukor — zunächst eine Eiterzone, die er als demarkierende Entzündung deutete.

Zu den letztgenannten Angaben passen nun meine Befunde recht gut. Die peripheren Abschnitte der Pilzmyzelien und die weitere Umgebung zeigte bei meinem Fall eine kräftige, *rein leukocytäre Exsudation*. Es ist das eine Bestätigung der *Ribbertschen Theorie*. Der Grund für die hiervon abweichenden Beobachtungen dürfte in der Verschiedenheit der Entwicklungsstadien der Mykosen und in der wechselnden Immunität der erkrankten Individuen zu suchen sein.

Obwohl ich gerade in dieser Richtung bei meinen Untersuchungen gefahndet habe, ist es mir nicht gelungen, Zeichen irgendwelcher schädigender Einwirkungen der Leukocyten auf das Wachstum der Pilzfäden nachzuweisen. Die Pilzmyzelien waren bis ganz in die Peripherie gut erhalten, wenn sie auch gewissermaßen im leukocytären Exsudat schwammen. Ich konnte mich also nicht von der Bedeutung der leukocytären Exsudation für die Schädigung der Pilze überzeugen, wie das *Ribbert* behauptet. Andererseits aber waren auch die Leukocyten überall wohlerhalten, gut färbbar, so daß umgekehrt auch keine schädigende Wirkung der Pilze auf die Leukocyten sichergestellt werden konnte.

Offenbar bewirkt somit die Gegenwart der Pilze allein, auch ohne Toxinwirkung, die reaktive leukocytäre Exsudation, ohne daß andererseits die Leukocyten sichtbare Beeinträchtigungen der Pilze und ihres Wachstums hervorzurufen imstande wären.

Meine Befunde weichen insofern von den in der Literatur niedergelegten Erfahrungen ab, als alle bisher beim Menschen beobachteten Mykosen einen mehr oder weniger chronischen Verlauf zeigten, so daß die Stadien des Krankheitsbeginns nur rein intuitiv und auf dem Wege von logischen Schlußfolgerungen und Deutungen des derzeitigen morphologischen Bildes rekonstruiert werden mußten. Von der vorgefundenen chronischen produktiven Entzündung in den Organen ausgehend,

war man bemüht, die Reaktion des menschlichen Organismus auf den Pilz zu analysieren und wieder zu synthetisieren. So gaben zahlreiche Forscher beim Menschen der Nekrose das Prinzip einer Gewebsreaktion auf den Schimmelpilz (*Baumgarten, Sixer, Wätjen, Wegelin*) und führten die Entstehung einer Leukocytenzone erst auf die Gewebsnekrose zurück. Auch die Möglichkeit einer Mischinfektion mit Spaltpilzen wurde vertreten (*Baumgarten*).

Daß man hier sehr von den Ergebnissen der tierexperimentellen Versuche mit Einspritzen der Sporen ins Blut (*Ribbert, Sixer, Lichtheim*) abwich, wurde damit erklärt, daß eben die massive Überschwemmung mit Sporen im Tierversuch keine Rückschlüsse auf die üblichen Verhältnisse im menschlichen Organismus erlaube (*Wätjen*). Allerdings räumte *Wätjen* der eitrigen demarkierenden Entzündung die Bedeutung eines einleitenden Vorgangs bei der Entstehung einer produktiven Entzündung ein.

Ribbert spritzte Schimmelpilzsporen Tieren in die Blutbahn ein und fand dann schon nach kurzer Zeit in den Haargefäßen verschiedener Organe in der Umgebung der Sporen das Auftreten von Leukocyten. Und gerade diese Leukocyten machte er für eine Wachstumshemmung bzw. für das Zugrundegehen der Pilzsporen verantwortlich. *Lichtheim* und *Gräwitz* fanden in ihren akuten Tierversuchen das Auftreten von hitsekorn- bis hanfkorngroßen Knötchen, die aus zerfallenen Gewebszellen und einem Gewirr von Myzelfäden bestanden.

Zu diesen Versuchsergebnissen am Tier passen meine Befunde am Menschen am besten. Die Ähnlichkeit meiner Knötchenbildungen in den weichen Häuten des Gehirns mit den von *Lichtheim* und *Gräwitz* beschriebenen Knötchen ist nicht zu leugnen. Offenbar stellen sie das beim Menschen nur sehr selten zur Beobachtung kommende *ganz akute Bild einer Mykose* dar, wobei es erst zur Ausbildung einer reinen leukocytären Exsudation gekommen ist. In keinem anderen Organ würde diese Mykose aber zu dieser Zeit zum Tode geführt haben. Lediglich die seltene Lokalisation der Mykose in den Hirnhäuten hat die Erhebung entsprechender anatomischer Befunde ermöglicht. Die eitrige exsudative Meningitis verhinderte es, daß auch in meinem Falle der Tod erst sehr viel später im Stadium der chronischen produktiven Entzündung eintrat. Es war noch nicht einmal zu einer schädigenden Einwirkung der stark wuchernden Pilzmyzele auf die Exsudatzellen gekommen.

Es liegt somit nahe, für die Entstehung dieser akuten und tödlichen Aspergilluserkrankung in den Meningen eine *hämatogene* Aussaat von Pilzsporen anzuschuldigen, zumal irgendwelche Anzeichen für eine im Bereich der Schädelbasis liegende chronische, produktive Aspergilluserkrankung nicht vorlagen. Und zwar sprechen die völlig übereinstimmenden Befunde in der Zusammensetzung der Knötchen dafür, daß zu gleicher Zeit eine gewisse Anzahl von Sporen in die Meningen verschleppt wurde und hier zum Teil zur Auskeimung gelangte.

Als Ausgangspunkt für diese hämatogene Aussaat kommt naturgemäß zunächst einmal die Lunge in Frage. Und in der Tat konnte auch in der linken Lunge ein Herd gefunden werden, der als Sitz einer primären Organerkrankung mit Aspergillus in Betracht gezogen werden muß. Wenn es auch nicht gelang, lebende Pilzfäden oder einwandfreie Sporen in der pflaumengroßen Lungenkaverne sicherzustellen, so stimmen doch die sonstigen anatomischen Befunde im Wandgebiet mit den Veränderungen einer chronischen Pneumonomykose sehr überein. Insbesondere der von *Wätjen* in seinem Fall nachgewiesene „bemerkenswerte Gehalt an lipoidführenden Zellen“ gab sowohl dem makroskopischen als auch dem mikroskopischen Bild das Gepräge. Zudem bestand eine chronische bindegewebshildende und granulierende Wandentzündung der Höhle, ohne daß es gelungen wäre, eine andere Ursache der chronischen Entzündung sicherzustellen; insbesondere konnten keine Tuberkel gefunden werden. Auch bedeuten die nachgewiesenen diffusen Bronchiektasen einen Locus minoris resistantiae, auf dem ein Aspergillus in Übereinstimmung mit den bisherigen Erfahrungen in der Literatur mit besonderer Vorliebe sich ansiedelt (*Wätjen*). Wenn es nicht gelang, die Stelle des Gefäßeinbruches nachzuweisen, so tragen daran, wenigstens teilweise, die weitgehenden Fäulnisveränderungen der Lungen die Schuld. Vielleicht aber war es auch bereits dem Organismus gelungen, den Aspergillus im Bereich des Lungenherdes weitgehend zu beherrschen, so daß dann nur an einer einzigen Stelle noch die Sporen in die Blutbahn hineingelangen konnten.

Es würde sich also in meinem Falle nicht um eine primäre Aspergillose in den Meningen handeln, vielmehr muß wohl angenommen werden, daß die primäre Infektion auf dem üblichen aerogenen Wege über die Luftwege zustande kam und zunächst zu einer primären Pneumonomykose im Bereich einiger Bronchiektasen führte. Schließlich kam es zu einer Verschleppung von zahlreichen Pilzsporen auf dem Blutwege in die Meningen und zur Entstehung der metastatisch-embolischen Mykose der weichen Hirnhäute mit tödlicher eitriger Meningitis.

An ganz wenigen Stellen war es aber doch bereits zu einer Gewebsnekrose im Wandgebiet einzelner venöser Blutgefäße gekommen. Diese *Gefäßwandnekrosen* sind aber offenbar erst ganz frisch, wenn auch bereits beginnende Thrombenbildung in diesen Gefäßen erkennbar waren. Daß erst diese Nekrosen zu der eitrigen exsudativen Meningitis geführt haben sollten, ist wohl nicht anzunehmen. Sie sind viel eher als ein Zeichen dafür zu werten, daß die Immunität des Gesamtorganismus unter dem Einfluß der fortschreitenden Meningitis schließlich völlig erlahmte.

Einen ganz ähnlichen Befund konnte übrigens *Wätjen* selbst an einem größeren pialen Gefäß erheben. Diese Gefäßwandveränderungen sind ja auch gerade bei den Pneumonomykosen eine ganz allgemein bekannte Erscheinung, so daß an der Genese der Nekrosen kein Zweifel bestehen

kann. Blutungen in die Meningen konnte ich allerdings nicht auffinden, doch stützen auch meine Befunde die Annahme, die *Wätjen* für seinen Fall machte, daß nämlich schwere Gefäßwandnekrosen und Thrombosen von Piagefäßern zustande kommen und somit auch einmal auf dem Wege über eine arterielle Blutung den Tod herbeiführen könnten.

Bemerkenswert ist auch der aus meinem Fall sich ergebende Schluß, daß offenbar die auf dem Blutwege verschleppten Pilzsporen in den weichen H äuten des Gehirns recht gut und lange Zeit weiterwachsen können. Wenn *Baumgarten* besonders den Sauerstoffbedarf der Pilze für deren Wachstum als unerlässliche Grundbedingung hervorhebt, so muß man wohl annehmen, daß der Sauerstoffgehalt der blutführenden Gewebe in den weichen H äuten für das Pilzwachstum durchaus hinreicht. Es nimmt aber andererseits nicht Wunder, daß es hier nicht zur Bildung von Sporen gekommen ist, da hierfür eben doch der zur Verfüzung stehende Sauerstoff nicht ausreichte. Es geht ferner daraus hervor, daß die Entwicklung des *Aspergillus* im menschlichen Organismus durchaus nicht an sauerstoffreiche Gebiete, wie die Atmungswege, gebunden zu sein braucht. Für die Sporenbildung aber scheint allerdings diese Forderung *Baumgartens* völlig zu Recht zu bestehen.

Warum in meinem Falle offenbar allein die weichen Hirnhäute für die Entstehung einer metastatischen Mykose disponiert waren, ist nicht zu sagen. Es soll aber darauf hingewiesen werden, daß *Gravitz* bei Sporennjektionen in die Carotis eine ausgesprochene Disposition von Gehirn und Retina für die auskeimenden Sporen fand. Bei der von mir angenommenen primären Lungenmykose meines Falles wäre vermutlich die Verschleppung der Sporen über eine Lungenvene, linkes Herz, Aorta und ebenfalls über die Carotis erfolgt. Die übrigen Organe scheinen dabei völlig frei von einer Sporenenentwicklung geblieben zu sein, jedenfalls konnte der Sekant nirgends etwas davon finden, und auch an den von mir untersuchten Leber- und Milzstücken konnten Veränderungen dieser Art nicht nachgewiesen werden.

Zusammenfassung.

Es konnte erstmalig ein Fall von echter akuter metastatisch-embolischer *Aspergillus*-Mykose der weichen Hirnhäute bei einem 19jährigen Manne beobachtet und beschrieben werden.

Der Ausgangspunkt für die Mykose ist wahrscheinlich in einer umschriebenen primären Pneumonomycosis aspergillina der linken Lunge zu suchen.

Durch die Entwicklung zahlreicher kräftiger Pilzmyzele in den weichen H äuten kam es zu einer eitrigen, vorwiegend basalen Leptomeningitis, die den Tod im Verlauf von anscheinend nur 5 Tagen herbeiführte. Eine Mischinfektion lag nicht vor.

Als einziges Zeichen einer beginnenden gewebsschädigenden Wirkung des Pilzes wurden vereinzelte umschriebene Wändnekrosen von Pia-gefäßern sichergestellt.

Die eitrige Exsudation ist offenbar die erste Reaktion des Organismus auf die Pilze und vor der Gewebsnekrose entstanden, im Sinne der *Ribbertschen Theorie*; wenigstens gilt das für die weichen Hämpe des Gehirns im vorliegenden Falle (Meningitis aspergillina purulenta). Die bisher beim Menschen beobachteten Schimmelmykosen stellen dagegen das chronische Zustandsbild einer granulierenden, produktiven, entzündlichen Organerkrankung dar, sie erlauben also keine sicheren Rückschlüsse auf das Bild einer akuten Mykose.

Der Sauerstoff der blutführenden Gewebe der weichen Hirnhäute ist offenbar für die Entstehung von zahlreichen und verhältnismäßig großen Pilzmycelien ausreichend. Eine Entwicklung von Fruchtfäden und Sporen konnte nicht beobachtet werden.

Schrifftum.

- Baumgarten, P.:* Lehrbuch der pathologischen Mykologie, Braunschweig 1890. --- *Beitzke, H.:* Seltene Mykosen der Knochen und Gelenke. *Henke-Lubarsch* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. IX/2. 1934. --- *Chantemesse:* Mitt. 10. internat. Kongr. Berlin 1890. --- *Geowitz, P.:* Virchows Arch. 81, 355—376 (1880). --- *Just:* Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 42, 540 (1931); 43, 108 (1932). --- *Lichttheim, L.:* Z. klin. Med. 7 (1883). --- *Oppen:* Zbl. Path. S. 301 (1897). --- *Paltau, A.:* Virchows Arch. 102, 543 (1885). --- *Plaut, H. C.:* Die Hyphenpilze und Eumyceten. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von *Kolle* und *Wassermann*, 1903. --- *Podlack, M.:* Virchows Arch. 139, 260 (1895). --- *Renon:* Étude sur l'aspergillose chez les animaux et chez l'homme. Paris 1897. --- *Ribbert, H.:* Der Untergang der pathogenen Schimmelpilze im Körper. Bonn 1887. --- *Saxer:* Pneumonomycosis aspergillina. Jena 1900. --- *Virchow, Rud.:* Virchows Arch. 9 (1856). --- *Würtjen, J.:* Zbl. Path. 268, 665 (1928). --- *Wegelin, C.:* Z. urol. Chir. 36, 281 (1933).
-